

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Frane Paleka

**TIREOTOKSIKOZA U DJECE I ADOLESCENATA-DIJAGNOSTIČKE I
TERAPIJSKE DILEME**

Diplomski rad

Akadska godina:

2018./2019.

Mentor:

Prof. dr. sc. Veselin Škrabić

U Splitu, srpanj 2019.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Frane Paleka

**TIREOTOKSIKOZA U DJECE I ADOLESCENATA-DIJAGNOSTIČKE I
TERAPIJSKE DILEME**

Diplomski rad

Akadska godina:

2018./2019.

Mentor:

Prof. dr. sc. Veselin Škrabić

U Splitu, srpanj 2019.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1 Tireotoksikoza	2
1.1.1. Epidemiologija	3
1.1.2 Etiologija	3
1.1.3 Neonatalna Gravesova bolest.....	5
1.1.4 Klinička slika tireotoksikoze	5
1.1.5 Potvrda dijagnoze.....	6
1.1.6 Liječenje	8
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	13
3. MATERIJALI I METODE	15
3.1 Ustroj istraživanja	16
3.2 Ispitanici	16
3.3 Metode obrade i prikupljanja podataka	16
4. REZULTATI.....	17
5.RASPRAVA	22
6. ZAKLJUČAK	26
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	28
8. SAŽETAK	34
9. SUMMARY	36
10. ŽIVOTOPIS	39

Zahvaljujem svojim bližnjima na velikoj podršci i ljubavi, koju mi pružaju.

Zahvaljujem svom mentoru, prof. dr. sc. Veselinu Škrabiću na savjetima, na uloženom vremenu i trudu, kao i svim profesorima na prenesenom znanju kroz ovih šest, katkad teških, ali lijepih godina.

1. UVOD

1.1 Tireotoksikoza

Tireotoksikoza je stanje višestruke etiologije s brojnim kliničkim manifestacijama i potencijalnim terapijama. Sam izraz odnosi se na kliničko stanje koje je rezultat djelovanja povišenih serumskih koncentracija hormona štitnjače. Hipertireozu definiramo kao jedan od oblika tireotoksikoze uzrokovao pojačanim radom štitnjače i pojačanog lučenja hormona trijodtironina (T3) i tiroksina (T4). Stoga, svaka hipertireoza znači i tirotoksikozu, dok svaka tireotoksikoza ne mora biti posljedica hipertireoze (1).

Tireotoksikoza može nastati ako je štitnjača neprimjereno stimulirana čimbenicima rasta, ako je autoimunskim putem stimulirano stvaranje i otpuštanje hormona, ako se zalihe stvorenih hormona štitnjače pasivno otpuštaju u prekomjernim količinama zbog upalnih, kemijskih ili mehaničkih podražaja, ili ako dolazi do izlaganja hormonima štitnjače iz izvantireoidnih izvora koji mogu biti endogeni (struma ovarija, metastatski karcinom štitnjače), ali i egzogeni (1).

Gravesova bolest (GB) koja se u literaturi još spominje kao difuzna toksična gušavost je najčešći uzrok hipertireoze i hipermetabolizma u djece i adolescenata. Rijetko se javlja prije 5. godine života, a učestalost joj raste s godinama, s maksimumom incidencije u adolescenata (2). Djevojčice obolijevaju četiri do pet puta češće od dječaka, što se ne odnosi na novorođenčad i djecu mlađih od četiri godine gdje je bolest podjednako zastupljena među spolovima. Tri osnovna simptoma karakterističnih za GB su hipertireoza, oftalmopatija i dermopatija, mada je dermopatija rijetka u pedijatrijskoj skupini pacijenta. Razlog zbog kojeg GB nastaje je postojanje antitijela na TSH receptore (engl. *thyroid receptor antibodies* – TRAb). Osim GB uzroci tireotoksikoze su Hashimotova tireoiditis (HT) te rijetko toksična multinodozna struma, toksični adenom (TA) i subakutni tireoiditis (SAT) (1).

Mehanizam nastanka tireotoksikoze u tim stanjima je drugačiji nego u GB pa tako u HT-u i SAT-u imamo upalu tkiva štitnjače s otpuštanjem hormona u krvotok. Ti hormoni potom djeluju na svaki organski sustav povećavajući termogenezu i bazalni metabolizam, smanjuju koncentraciju serumskog kolesterola kao i sistemski vaskularni otpor. Jedan od najvažnijih učinaka hormona je njihovo djelovanje na kardiovaskularni sustav. Komplikacije neliječene tireotoksikoze uključuju gubitak težine, osteoporozu, atrijsku fibrilaciju, embolične događaje, kardiovaskularni kolaps i smrt (1).

Aktivnost hormona štitnjače posredovana je s T3, aktivnim oblikom hormona štitnjače koji se veže na nuklearne receptorske proteine koji djeluju kao transkripcijski faktori regulirajući ekspresiju mnogih gena (1).

Da bi ispravno terapijski pristupili tireotoksikozi moramo prvo donijeti točnu dijagnozu, odnosno zaključiti ima li pacijenta dekompenzirani (snižen/nemjerljiv TSH, povišeni T3 i T4) ili kompenzirani (snižen TSH, uredni T3 i T4) oblik a zatim i odrediti pravi uzrok stanja. Osim u liječenju dekompenzirani i kompenzirani oblik tireotoksikoze se razlikuju i u simptomima, intezitetu promjena bazalnog metabolizma, kardiovaskularnoj hemodinamici i u neuropsihosocijalnoj funkciji. Simptomi su izraženiji u mlađih bolesnika i onih s većom strumom (1,4).

1.1.1. Epidemiologija

Hipertireoza je rijetka i teška bolest u djece, koja se puno češće pojavljuje u odraslih osoba pa tako na djecu otpada svega 1-5% slučajeva (5). Hipertireoza u djece je prvenstveno povezana s GB (99% slučajeva). Bolest se može javiti u bilo kojoj dobi no rijetko se javlja u djece mlađih od 5 godina (10% slučajeva) (6). GB češća je u djece s drugim autoimunim bolestima i nekim sindromima (dijabetes tipa 1, Turnerov sindrom, Downov sindrom) i u djece s obiteljskom anamnezom autoimune bolesti štitnjače. Naslijeđeni oblici bolesti čine 15 do 20% slučajeva (6-11). Kao i HB, epidemiologija GB u djece je slabo istraživana i prvenstveno proučavana u Sjevernoj Europi (12-14) i Kini (15). Procjenjuje se da je bolest u djece u oba područja u usponu. U Sjevernoj Europi bilježimo stopu incidencije od 0,1/100 000 godišnje u male djece i 3/100 000 godišnje u adolescenata (13). U Hong Kongu je zabilježena incidencija sa stopom 14/100 000 godišnje u osoba bez obzira na uočenu razliku unosa joda. U SAD-u je zabilježena prevalencija od 1 na 10 000 (16). Nedavni podaci korisnika administrativne baze podataka u Francuskoj pokazuju da stopa incidencije u bolesnika mlađih od 15 godine iznosi 4,8/100 000 godišnje (17).

1.1.2 Etiologija

Prije nego što započnemo liječenje tireotoksikoze, ključno je otkriti uzrok. Među najčešćim uzrocima izdvajaju se GB, Hashimotov tireoiditis (HT) (simptomi obično traju kraće od osam tjedana, bolest je samoograničavajuća i ne zahtijeva liječenje), SAT, TA i jatrogena tireotoksikoza (18).

GB je autoimuna bolest u kojoj se TSI (engl. *thyroid stimulating immunoglobulin*) vežu na TSH receptore u štitnjači. Vezanjem TSI na TSH receptore dolazi do pojačanog rada štitnjače, povećane sinteze i izlučivanje hormona. Geni odgovorni za GB su imunoregulatorni geni te autoantigeni štitnjače, kao što su tireoglobulin i TSH-receptor geni. U nekim studijama pronalazimo i podatke o genetskoj predispoziciji za GB, međutim

podudarnost (engl. *concordance rate*) u jednojajčanih blizanaca iznosi samo 17-35%. Okolišni čimbenici rizika za razvoj GB su pojačani psihički stres, pušenje te ženski spol. Od ostalih čimbenika rizika možemo izdvojiti infekcije (posebno infekcije uzrokovane bakterijom *Yersinia enterocolitica*), deficit vitamina D i selena, ozljedu štitnjače te imunomodulacijske lijekove (19,20).

Na GB kao uzročnika tireotoksikoze možemo posumnjati ako bolesnik ima simetrično povećanu štitnjaču, oftalmopatiju i ehografske znakove difuzno promijenjene strukture štitnjače. Pri tome se u dijagnostici služimo ultrazvučnom pretragom s kolor doplerom (engl. *Colour Dopler*, CD) koji pomaže u razlikovanju GB s hiperperfuzijom od destruktivnog oblika HT s normalnom ili smanjenom perfuzijom. Ako nam je i nakon ultrazvučne pretrage CD-om uzrok tireotoksikoze dvojben, potrebno je odrediti prisutnost antitijela na TSH receptore (TRAb). U slučaju nodularnih promjena na štitnjači indicirano je učiniti scintigrafiju štitnjače uz mjerenje akumulacije radioaktivnog joda u njoj. U GB-u je akumulacija povišena sa karakterističnim difuznim nakupljanjem, dok je u HT-u smanjena, obično < 30% (21,22).

HT ili limfocitni tireoiditis je autoimuna bolest u kojoj dolazi do stvaranja protutijela na stanice štitnjače. Tzv. B-stanice luče protutijela dok citotoksične T- stanice vode do postupnog uništavanja parenhima štitnjače i propadanja žlijezdanog tkiva koje na poslijetku fibrozira (23). Kao i u GB štitnjača je u HB hipoehogena, no s nepravilnim rubovima režnjeva te hiperehogenim tračcima (zbog fibroze). Kada histološke promjene nisu zahvatile cijelu štitnjaču registriraju se i ograničena mjesta hipoehogenosti . Uz rub štitnjače se mogu vidjeti reaktivni, uvećani limfni čvorovi (24).

Subakutni tireoiditis (SAT) je upalno stanje štitnjače s karakterističnim kliničkom slikom i tijekom. Tako njegova dijagnoza uglavnom nije komplicirana jer uz opće znakove bolesti (povišena tjelesna temperatura i neugodne senzacije u vratu) imamo štitnjaču bolnu na palpaciju. Laboratorijski parametri upale poput C-reaktivnog proteina (CRP) i sedimentacije eritocita (SE) su pozitivni te može doći prolazne pareze glasnica (22).

Posebna skupina bolesnika su bolesnici s kompenziranom hipertireozom ukoje je TSH blaže suprimiran (0,1–0,3 mU/L) s urednim razinama tireoidnih hormona. Takvi bolesnici su obično bez simptoma, nije im potrebno posebno liječenje već se prati funkcija štitnjače svakih četiri do osam tjedana.

1.1.3 Neonatalna Gravesova bolest

Dokazano je da postoji transplacentarni prijelaz TRAb-a zbog čega se u 0,6% djece čije majke imaju pozitivnu anamnezu na GB razvija neonatalna hipertireoza. Do transplacentarnog prijelaza TRAb-a doći će i nakon liječenja GB-a u majke, bilo da je riječ o tireoidektomiji ili o terapiji radioaktivnim jodom (RAI). Budući da je poluvrijeme života majčinih autoantitijela oko 14 dana, većina slučajeva neonatalne hipertiroze završi izlječenjem za 3 – 12 tjedana ovisno o razini TRAb-a. Klinička slika neonatalne Gravesove bolesti prezentirati će se simptomima: crvenila, proljeva, povraćanja, nenapredovanjem na tjelesnoj masi, egzoftalmusom, tahikardijom, aritmijama i srčanim zatajenjem. Dijagnoza se postavlja analizom TSH i T4, a odmah po dijagnozi započinjemo liječenjem tireostaticima (TS) i otopinom kalijeva jodida. Na taj način ubrzavamo pad cirkulirajućih tiroidnih hormona. Primjenjuje se i simptomatska terapija, beta blokatori (propranolol u dozi 2 mg/kg/dan) i glukokortikoidi (prednizolon u dozi od 2 mg/kg/dan) (18).

1.1.4 Klinička slika tireotoksikoze

U većine djece bolest se razvija postupno. Bez obzira na uzrok, u hipertireozi su sve tjelesne funkcije su ubrzane. Povećani katabolizam dovodi do niza klasičnih znakova i simptoma bolesti. Javlja se hipermetabolično stanje koje se odražuje na promjenama u ponašanju, pojačanim apetitom, učestalijim stolicama, pojačanim znojenjem, tahikardijom, palpitacijama, (Tablica 1). U svih bolesnika s tireotoksikozom najprije treba procijeniti jačinu simptoma i moguće kardiovaskularne i neuromuskularne komplikacije. Važno je procijeniti veličinu strume i težinu tzv. Gravesove oftalmopatije (GO) – upalne bolesti orbite. Simptomi GO su: retrakcija gornjeg kapka, slabost konvergencije, otečeni kapci, protruzija bulbusa, dvoslike (pareza očnih mišića), oštećenje rožnice – ulceracije, pritisak na i istezanje vidnog živca-gubitak vida . Često su prisutni Grafeov znak (zaostajanje očnog kapka pri pogledu prema dolje), Moebiusov znak (nesposobnost konvergencije bulbusa), Stellwagov znak (rijetko treptanje, manje od 6 puta u jednoj minuti) i Dalrympleov znak (retrakcija gornjeg očnog kapka) (25).

Tablica 1. Klinički znakovi tireotoksikoze u djece (1, 3, 18)

Znakovi	Učestalost u %
emocionalne promjene	80-99 %
pojačano znojenje	50-91 %
palpitacije	63-89 %
preosjetljivost na toplinu	41-89 %
umor i osjećaj slabosti	44-88 %
dispneja u naporu	66-81 %
gubitak na tjelesnoj masi	52-85 %
povećan apetit	11-65 %
učestalije stolice	12-23 %
tahikardija	58-100 %
struma	37-100 %
tremor	40-97%
topla i vlažna koža	76 %
šum nad štitnjačom	28-77%
retrakcija i zaostajanje kapaka	38-62%
fibrilacija atrijske	10 %

Jedna od ozbiljnijih komplikacija hipertireoze je tzv. tireotoksična periodična paraliza (engl. *thyrotoxic periodic paralysis*). Incidencija ove komplikacije kreće se od 0,2% u Sjevernoj Americi do 2% u Japanu, s većom prevalencijom među Azijatima. Karakteriziraju je tri simptoma: paraliza mišića, akutna hipokalemija i tireotoksikoza. Najvjerojatniji uzrok je pomak kalija u mišićne stanice zbog mutacije kalijevih kanala, čija je transkripcija regulirana tireoidnim hormonima. Terapija se provodi niskim dozama kalija i neselektivnog beta-blokatora kako bi se spriječila potencijalna aritmija i obnovila mišićna funkcija (24).

1.1.5 Potvrda dijagnoze

Prilikom sumnje na hipertireozu nužno je osim anamneze i detaljnog kliničkog pregleda izvaditi TSH te napraviti hormonski status i ultrazvuk štitnjače. Radiološke tehnike poput kompjuterizirane tomografije (CT) i magnetske rezonance (MR) rijetko koristimo, a pomažu nam u planiranju kirurških zahvata u pacijenata s kompresivnim ili opstruktivnim

simptomima. Serumski TSH ima najveću dijagnostičku senzitivnost i specifičnost stoga je on najčešća i prva laboratorijska pretraga koju ćemo učiniti. Ako je serumski TSH nizak, određivanje razine slobodnog tiroksina (sT4) i slobodnog trijodtironina (sT3) može nam pomoći razlikovati subkliničku hipertireozu od prave hipertireoze. Odnos sT4 i TSH je inverzan pa tako u dekompenziranoj tireotoksikozi imamo povišen T4, sT4, i T3, dok nam je TSH snižen ili nemjerljiv. U subkliničkoj hipertireozu TSH u serumu će nam biti snižen no razine T3 i T4 ostaju u normalni. Nalaz normalnog T4 uz povišen slobodni T3 poznat je pod nazivom T3 tireotoksikoza, a može biti rani znak difuzne bolesti štitnjače ili posljedica toksičnog adenoma (TA). Ako u nalazima imamo normalan ili povišen TSH bolesnik neće biti u stanju tireotoksikoze osim u slučaju pituitarnog adenoma koji luči TSH ili u slučaju rezistencije na djelovanje hormona štitnjače (3,4).

Američko društvo za štitnjaču (engl. *American Thyroid Association*, ATA) i Američko udruženje kliničkih endokrinologa (engl. *American Association of Clinical Endocrinologists*, AACE) u svojim smjernicama za hipertireozu i tireotoksikozu preporučuju izvođenje radionuklidnih testova, osim ako se dijagnoza GB nije postavila klinički. Radionuklidni testovi, kao što je test nakupljanja radioaktivnog joda u štitnjači, pokazuju nam aktivnost same štitnjače. Što je nakupljanje radioaktivnog joda veće i jače to je aktivnost i funkcionalnost čvora veća. Postoje tri glavne skupine čvorova: vrući, topli i hladni čvor. Vrući čvor su područja u štitnjači gdje postoji povećano nakupljanje radiofarmaka, topli čvor je mjesto povećanog nakupljanja sa supresijom okolnog tkiva štitnjače, dok hladni čvor podrazumijeva nefunkcionalni dio štitnjače i potencijalan je izvor malignosti. U GB karakteristično je difuzno nakupljanje radiofarmaka dok je u toksične nodularne strume nakupljane koncentrirano na čvorove. Ranije korišteni radioaktivni jod postupno je zamijenjen tehnecij-pertehnetatom (Tc99m) koji daje podjednake dijagnostičke podatke kao i jod, ali uz puno manju dozu zračenja i cijenu (24,49).

Ultrazvuk u dijagnostici hipertireoze preporučava se u pacijenta s čvorovima (osobito hladnima), palpabilnim abnormalnostima štitnjače, nodularnim strumama i lezijama pronađenim prilikom drugih dijagnostičkih pretraga. Za dijagnostiku GB češće ćemo koristiti ultrazvuk jer ima sličnu osjetljivost kao i test nakupljanja radioaktivnog joda (95,2% u odnosu na 97,4%), a pacijente ne izlažemo zračenju, usto veća je preciznost u otkrivanju čvorova te je niža cijena same pretrage (19).

1.1.6 Liječenje

Terapijski pristup za tireotoksikozu možemo podijeliti u dvije kategorije : tireostatici (TS) i definitivno liječenje. Osim te dvije kategorije tireotoksikoza se liječi i simptomatski. U simptomatskom liječenju koristimo lijekove iz skupine beta adrenergičkih blokatora. Liječenje propranololom (dnevna doza 10-40 mg podijeljeno u tri doze), atenololom (dnevna doza 25–100 mg, podijeljeno u dvije doze) dovodi do smanjenja frekvencije srčane akcije, sistoličkog krvnog tlaka, mišićne slabosti i tremora, kao i do poboljšanja emocionalne nestabilnosti i tolerancije tjelesnog napora (3).

Prije početka liječenja poželjno je da se s bolesnikom i roditeljima raspravi o nužnim pretragama, načinu liječenja, njegovim potencijalnim nuspojavama te o očekivanom vremenu potrebnom za oporavak.

U tireostatike, derivate tionamida ubrajamo metimazol (MMI) i propiltiouracil (PTU) koji djeluju na blokadu sinteze tireoidnih hormon inhibicijom oksidacije joda i formiranja monojoda i dijodtirozina. PTU također inhibira ekstratireoidnu pretvorbu T4 u T3. Problem koji se javlja kod uzimanja PTU su ozbiljne komplikacije odnosno njegov hepatotoksičan učinak. Dolazi do fulminantog oštećenja jetre zbog čega se ovaj lijek u djece primjenjuje samo u posebnim indikacijama, i to kada je potrebno brzo liječenje (npr. prije liječenja RAI-om ili preoperativno) te kod toksičnih reakcija na metimazol (18,24).

Lijek izbora u liječenju hipertireoze u djece je MMI. Izaziva manje nuspojava, 10 puta je potentniji od PTU-a i ima duže vrijeme poluživota. Daje se u dozi od 0,6 (0,5 do 1,0) mg/kg/dan, najviše 30 mg/dan, peroralno, jednom dnevno ili prema shemi 5 mg za predškolsku, 10 mg za one u pubertetu i 15 mg za adolescente. Najjači klinički odgovor na MMI očekuje se nakon četiri do šest tjedana od uvođenja lijeka. Kad se T4 normalizira doza se može prepoloviti radi zadržavanja eutireoze (24,26).

Objavljene studije pokazale su da liječenje tireostaticima (TS) izaziva veći broj nuspojava u djece nego u odraslih. Stoga je preporuka da se liječenje započne manjim dozama jer ionako postoje male razlike u vremenu do normalizacije funkcije štitnjače u osoba liječenih s visokim naspram malim dozama MMI-a (27). Nuspojave obično razviju 17-30% djece i adolescenata i to najčešće tijekom prvih šest mjeseci liječenja. Rijetko se javljaju nuspojave koje zahtijevaju prekid liječenja a među najtežim nuspojavama su oštećenje enzimske funkcije jetre, teška leukopenija ($<2500/\text{mm}^3$) ili granulocitopenija ($<1000/\text{mm}^3$), hepatitis , aplastična anemija i nefrotski sindrom (Tablica 2). Hepatitis se obično razvije tijekom prva dva do tri mjeseca liječenja s tim da MMI uzrokuje kolestatski, a PTU

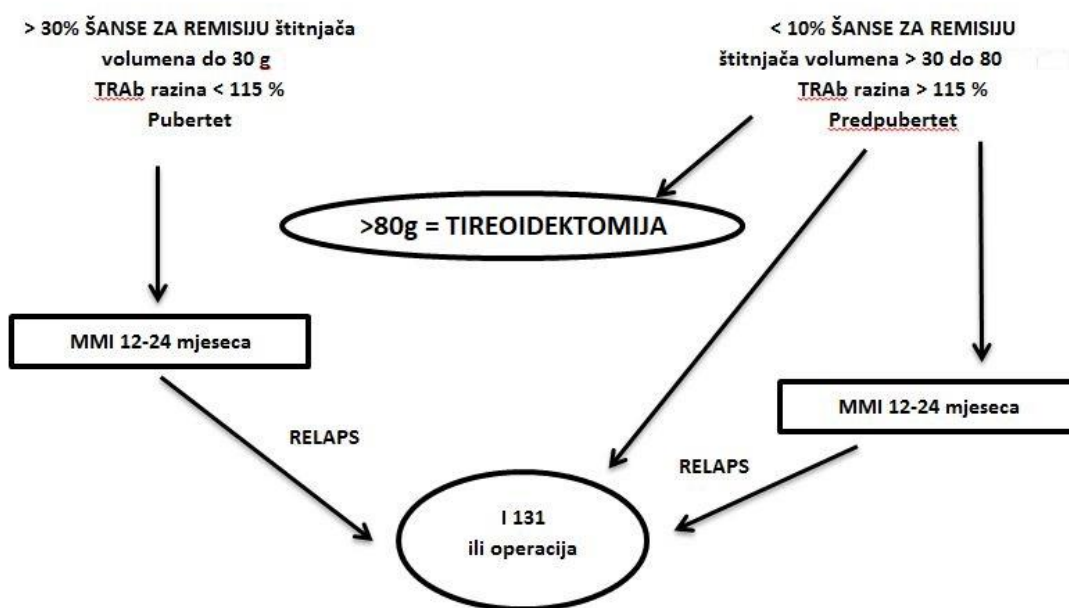
citotoksični hepatitis. Javljaju se i kožne manifestacije poput generaliziranog osutka, urtikarije i angioedema (28).

Tablica 2. Tireostatici i nuspojave u djece (1, 18, 28)

Nuspojava	Učestalost
Oštećenje enzimske funkcije jetre	28%
Blaga leukopenija	25%
Kožni osip	9%
Granulocitopenija	4,5%
Artralgija/artritis	2,4%
Agranulocitoza	0,4%
Hepatitis	0,4%
Gubitak teka	Rijetko
Trombocitopenija	Rijetko
Aplastična anemija	Rijetko
Nefrotski sindrom	Rijetko
Smrtni ishod	Rijetko

Remisija GB-a definira se kao biokemijski utvrđeno eutiroidno stanje koje traje najmanju godinu dana nakon prekida uzimanja TS-a. Postizanje remisije ovisi o više čimbenika: dob nastupa bolesti, početni odgovor na terapiju, volumen štitnjače, razina TRAb (6,29). Djeca u pubertetu će češće postići remisiju (do 30%) nego predpubertetska (17%), i to nakon dvije godine liječenja. Osim o dobi, vjerojatnost postizanja remisije ovisi i o razini TRAb-a. Što je koncentracija antitijela veća to će postizanje remisije biti manje vjerovatno. Važan čimbenik da bolesnik uđe u remisiju je i početni odgovor na terapiju, pa će remisija biti manje učestala kod dužeg liječenja od šest mjeseci TS-a (30). Objavljene studije su pokazale da se remisija postiže u najviše 50-60%, uobičajeno u 30-40% djece, što je manje učestalo nego u odrasloj populaciji (31-35). Zabrinjavajuća činjenica koju moramo uzet u obzir je da je relaps bolesti vrlo izgledan. U prospektivnoj, multicentričnoj studiji u Francuske relaps je doživjelo 59% bolesnika nakon prve godine te čak 68% nakon druge godine od prestanka liječenja. U Japanu relaps je doživjelo 34,2% bolesnika. Rizik za relaps bio je viši u onih s višim titrom TRAb-a i višom razinom T4 kod postavljanja dijagnoze (33,34).

U slučaju da dođe do relapsa bolesti ponovno se uvodi TS i razmatra metoda definitivnog liječenja (primjena radioaktivnog joda I-131 ili tireoidektomija). Ukoliko je šansa za remisiju mala, to je preporučljivije odmah nakon postizanja kliničkog oporavka pomoću TS-a započeti s definitivnim liječenjem (35). Stoga ćemo definitivno liječenje uzeti u obzir u svih bolesnika gdje su šanse za postizanje remisije manje od 10%, odnosno da imaju volumen štitnjače (30-80 grama), razinu TRAb-a veću od 115% ili da se nalaze u predpubertetu (Slika 1).



Slika 1. Klinički pristup oboljelom od Gravesove bolesti prema čimbenicima koji utječu na postizanje remisije (35).

Postoje dvije metode definitivnog liječenja GB od kojih se ona liječenjem radioaktivnim I-131 puno češće koristi u SAD-u. Tireoidektomija se kao druga metoda definitivnog liječenja GB-a u nekim zemljama, posebice u SAD-u primjenjuje rijetko. Prema izvještajima u SAD-u od 1975. do 1998. više od 1000 djece je liječeno RAI-om i nije zamićen rizik za povećanu incidenciju karcinoma štitnjače kao ni leukemije (36,37). No neke druge studije s velikim brojem, uglavnom odraslih ispitanika, pokazale su povećanu incidenciju karcinoma nakon liječenja RAI-om, a sam rizik je rastao proporcionalno s dozom radioaktivnog joda (38). Moramo istaknuti da je broj djece i adolescenata koji su liječeni RAI-om praćenih više desetljeća jako nizak, no usprkos tome podatci koje imamo govore o

moгуćnosti da su mlađi bolesnici skloniji razvoju maligniteta nego bolesnici odrasle dobi (39). Osim postradijacijske karcinogeneze lijećenje RAI-om donosi i veći rizik za egzacerbaciju oftalmopatije te rizik za razvoj hiperparatireodizma (18).

Ako smo se odlučili za terapiju RAI-om preporuka je da se prekine terapiju TS-ima barem tri dana prije. Prekidanje terapije TS-a ranije od preporuke dovesti će do akumulacije hormona unutar štitnjače i povećanog rizika za nastanak tiroidne oluje (stanje akutnog i izrazitog pogoršanja hipertireoidizma, praćen febrilnošću, delirijumom, psihozom, komom, povraćanjem, hepatomegalijom i blagom žuticom).

Kod liječenja RAI-om postoji mogućnost da u razdoblju od četiri do deset dana porastu cirkulirajući T3, i T4 zbog otpuštanja hormona iz oštećenih folikularnih stanica. No nakon šest do dvanaest tjedana postiže se eutiroidno ili hipotireoidno stanje. Tokom liječenja RAI-om znakovi hipertireoze se mogu kontrolirati primjenom beta blokatora ili Lugolove otopine. Ponovno pripisivanje TS-a nakon RAI-a nije preporučljivo u djece (40,41).

Za drugu metoda definitivnog liječenja, tireoidektomiju, preporuka je da se deset dana prije planirane operacije uvede kalijev jodid u obliku Lugolove otopine (1). Kalijev jodid brzo blokira otpuštanje hormona T3 i T4 iz štitnjače, smanjuje aktivnost tiroidne peroksidaze, što dovodi do smanjenja oksidacije joda i organifikacije (tzv. Wolff-Chaikoff efekt) i time smanjuju sintezu hormona, prokrvljenost štitnjače i intraoperativna krvarenja (42,43). Postoje dva oblika tireoidektomije: totalna i subtotalna. Danas je preporuka da se ide na totalnu kako bi se izbjegla mogućnost ponovnog razvoja hipertireoze. Studije su pokazale da nakon subtotalne tireoidektomije postoji rizik od 8% za razvoj perzistirajuće hipertireoze odnosno relapsa bolesti u petogodišnjem razdoblju. Mayo klinika u SAD-u napravila je istraživanje gdje je 78 bolesnika mlađih od 18 godina s GB-om podvrgnuto tireoidektomiji : 68 totalnoj, a 10 subtotalnoj. Od 10 bolesnika operiranih subtotalnom tireoidektomijom njih troje je razvilo relaps hipertireoze (44,45). Česta nuspojava tireoidektomije je razvoj postoperativne hipokalcijemije kao posljedica prolaznog hipoparatiroidizma. Stoga je preporuka uvođenje kalcitriola tri dana prije zahvata u dozi 0,5 mcg 2x na dan i postupno ukidanje lijeka tijekom sljedeća tri dana (43). Operativno zbrinjavanje GB-a obavlja se u specijaliziranim ustanovama, a zahvat rade kirurzi koji imaju iskustva u obavljanju tireoidektomije u djece i adolescenata, da bi se komplikacije svele na najmanju moguću mjeru. Poslije definitivnog liječenja bilo operacijom ili RAI-om nužan je nadzor bolesnika, odnosno provjera hormonalnog statusa štitnjače svakih šest mjeseci. Protokol liječenja prije i poslije RAI-a ili operacije prikazan je u tablici (3).

Tablica 3. Plan terapijskog djelovanja u periodu prije i poslije definitivnog liječenja hipertireoze (1, 18, 42, 43, 45).

1. Operacija	2. Radiojodna terapija (RAI)
1.a) 10 dana prije planiranog termina operacije uvesti Kalijev jodid u obliku Lugolove otopine u dozi 3 x 2 do 7 kapi (lijek ukinuti večer pred operaciju).	2.a.) ukinuti TS tri do pet dana prije planiranog termina terapije radioaktivnim jodom !!!
1.b.) 4 dana pred operaciju uvesti kalcitriol 2 x 0,25 do 2 x 0,5 mcg koji treba postupno smanjivati u prva 3 tjedna nakon operacije a s ciljem spriječavanja hipokalcemije. !!!	2.b.) propisati beta blokator (sve do normalizacije razina T4 / slob T4)
1.c.) večer pred operaciju ukinuti TS	2.c.) nakon RAI (doza > 150 mCi/gram), cirkulirajući T4 i T3 mogu porasti (obično nakon 4 do 10 dana) zbog otpuštanja hormona iz oštećenih folikularnih stanica
1.d.) kod otpusta uvesti L-tiroksin u dozi 0,8 do 1,7 mcg /kg TM ; razinu TSH kontrolirati za 6 – 8 tjedana	

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja su :

1. Utvrditi incidenciju tireotoksikoze u populaciji djece i adolescenata liječenih u Klinici za pedijatriju KBC-a Splita.
2. Ispitati postoji li razlika u pojavnosti tireotoksikoze s obzirom na spol i dob pacijenta.
3. Ispitati koliko su česte toksične nuspojave tireostatika.
4. Ispitati postotak remisije i relapsa tireotoksikoze u pacijenata mlađih od 18 godina.
5. Odrediti preporuke za zbrinjavanje hipertireoze radiojodnom terapijom ili operacijskim zahvatom.

Hipoteza

1. Udio bolesnika ženskog spola s tireotoksikozom i hipertireozom će biti značajno veći od udjela muškog spola.
2. Vjerojatnost postizanja remisije tireotoksikoze u djece i adolescenata će biti manja nego u odraslih.

3. MATERIJALI I METODE

3.1 Ustroj istraživanja

U ovom retrospektivnom istraživanju prikupljeni su novodijagnosticirani slučajevi tireotoksikoze u razdoblju od 2002. do 2019. godine. Podatci su prikupljeni u Klinici za pedijatriju KBC Split. Dijagnozu tireotoksikoze postavili su liječnici specijalisti pedijatrije na temelju anamneze, fizikalnog pregleda, ultrazvuka štitnjače, serumskih koncentracija hormona štitnjače (T3 ,T4, TSH) i protutijela na TSH receptore (TRAb).

3.2 Ispitanici

Pronađeno je ukupno 80 bolesnika s dijagnozom tireotoksikoze. Najčešći je uzrok bio Gravesova bolest (56 ispitanika), potom Hashimotov tireoiditis (21 ispitanik) te po jedan slučaj TBG deficijencije, hipertireoza u sklopu APECED (engl. *Autoimmune Polyendocrinopathy Candisiasis Ectodermal dyspalsia*) i jedna hipertireoza u novorođenčadi. Ispitanici su djeca u dobi od 0 – 18 godina.

3.3 Metode obrade i prikupljanja podataka

Podaci o pacijentima su uneseni u tablicu (Microsoft Excela 2010) te je napravljena je deskriptivna statistička analiza podataka. Rezultati distribucije pacijenata po spolu, uzrok hipertireoze, postojanje remisije odnosno relapsa s obzirom na terapiju su prikazani kao cijeli brojevi i proporcije. Kronološka dob, dužina trajanja liječenja i remisije su prikazani kao srednja vrijednost i raspon (od minimalne do maksimalne vrijednosti).

4. REZULTATI

U razdoblju od 2002.- 2019.g imali smo 80 bolesnika s dijagnozom tireotoksikoze. Na području Splitsko-dalmatinske županije u tom periodu zabilježili smo stopu incidencije Gravesove bolesti (GB) od 3,2/100 000 (Tablica 5). Dijagnoza GB postavljena je u 56 bolesnika (70%), dok je Hashimotov tireoiditis (HT) dijagnosticirana u njih 21 (26 %). Usto imali smo po jedan slučaj hipertireoze u novorođenčadi, jedan slučaj tireoglobulin deficijencije i jednu hipertireozu u sklopu APECED sindroma (engl. *Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal dyspalsia*) (tablica 4). Od ukupnog broja ispitanika (n= 80), koji su sudjelovali u istraživanju, 15 (19%) je bilo muške djece, a 65 (81%) ženske, (Slika 2).

Tablica 4. Uzroci tireotoksikoze i trajanje terapije s antitiroidnim lijekovima

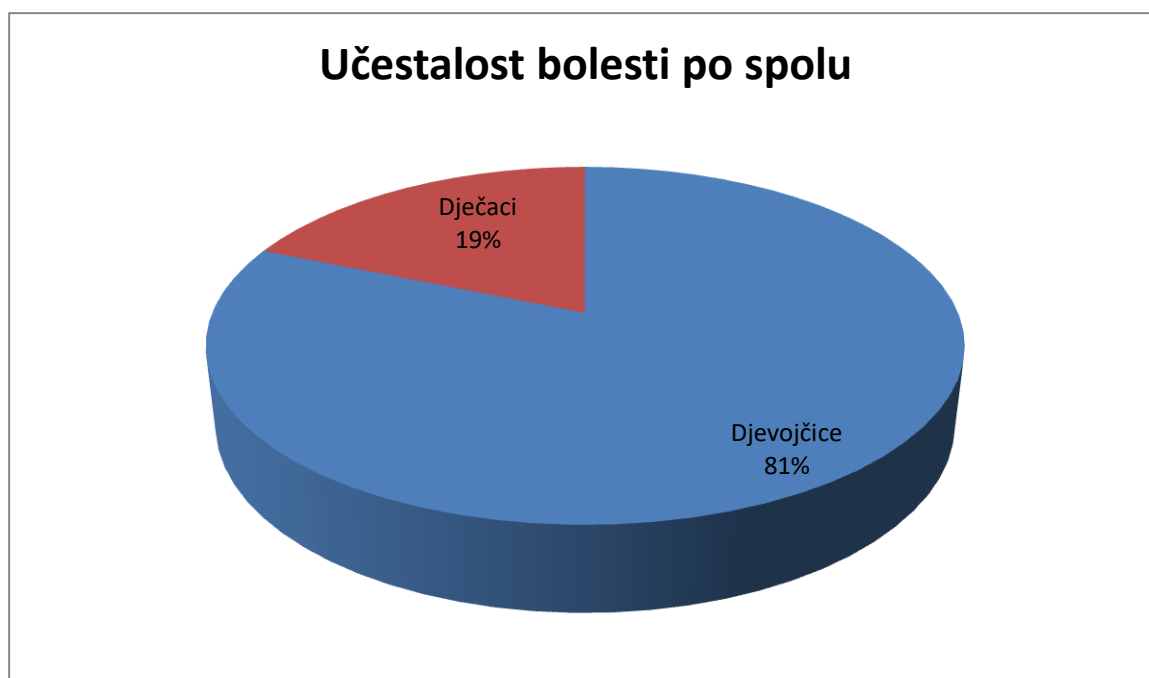
UZROK HIPERTIREOZE	BROJ PACIJENATA (80)	TRAJANJE TERAPIJE S ANTITIROIDNIM LIJEKOVIMA
Gravesova bolest	56 (70%) (44 Ž, 12 M)	6-60 mj.
Hashimotov tireoiditis	21 (26%) (19 Ž, 2 M)	6 pacijenata liječeno 6-12 mj.
TBG deficijencija	1 (M)	2 g. i 9 mj.
Hipertireoza novorođenčeta	1 (Ž)	3 g. i 9 mj.
Hipertireoza u sklopu APECED	1 (Ž)	2 g.

*TBG deficijencija- nedostatak globulina koji veže tiroksin

* APECED sindrom (engl. *Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal dyspalsia*)

Tablica 5. Stopa incidencije Gravesove bolesti u Splitsko-dalmatinskoj županiji

Godina	Broj djece u županiji	Broj oboljelih (N)	Incidencija
2002.	102410	5	4,88
2003.	101502	3	2,9
2004.	101291	2	1,9
2005.	100927	3	2,9
2006.	100356	3	2,9
2007.	99521	3	3,01
2008.	98861	1	1,01
2009.	97597	3	3,07
2010.	97085	3	3,08
2011.	96757	3	3,11
2012.	95096	2	2,1
2013.	93640	3	3,2
2014.	92353	2	2,1
2015.	90649	4	4,4
2016.	88690	4	4,5
2017.	86948	2	2,3
2018.	85741	5	5,8
2019.	84697	5	5,9
Ukupno:	1714481	56	3,2



Slika 2. Učestalost tireotoksikoze po spolu

Od 56 bolesnika s dijagnozom GB njih 15 (26.7 %) je ušlo u remisiju, a relaps bolesti dogodio se u njih šestero (40%) (Tablica 6). Bolesnike s GB liječili smo dvjema metodama definitivnog liječenja. Tako smo od ukupnog broja bolesnika, njih 56, 15 bolesnika operirali (napravljena je tireoidektomija), a njih 4 liječili radioaktivnim jodom (Tablica 7).

Tablica 6. Prikaz broja remisije i relapsa u bolesnika s dijagnozom Gravesove bolesti.

OBOLJELI	N	%
Remisija	15	26,7
Relaps	6/15	40

Tablica 7. Prikaz broja operacija i RAI kojima smo liječili bolesnike s GB.

OBOLJELI	N	%
Operacija	15	26,7
RAI	4	7,1
*RAI-terapija radioaktivnim jodom		

5.RASPRAVA

U dijagnostičkom pristupu bolesnika s tireotoksikozom bitno je napraviti anamnezu, klinički pregled, hormonalni status štitnjače, ultrazvučni pregled štitnjače, analizu protutijela, nadzorne preglede i ponavljanje hormona, s ciljem potvrde dijagnoze GB koju treba obavezno liječiti. Da bi odredili ispravni terapijski pristup u obzir treba uzeti nekoliko čimbenika poput djetetove dobi, karakteristike bolesti, i iskustva liječnika. U djece do pet godina lijek izbora je metimazol MMI kojeg dajemo sve dok ne postignemo eutiroidno stanje. Iako se terapija RAI-om uspješno koristila i u ovoj dobnoj skupini radi rizika za razvoj malignih bolesti savjetuje se odgađanje definitivnog liječenja RAI metodom (43,46). Naime u SAD-u jednom kohortnom studijom od 18 805 pacijenta dokazano je da bolesnici liječeni RAI-om pokazuju povećanje od 6% za razvoj solidnih tumora i 12 % za razvoj karcinoma dojke (47). Veliki problem u liječenju tireostaticima ove dobne skupine je da se remisija jako teško postiže, pa je operacija (tireoidektomija) primjeren način liječenja. Na sreću, manje od 5% djece s GB-om je u dobi do 5 godina. Oko 15% bolesnika s GB-om u dobi su između 6 i 10 godina. U toj dobnoj skupini kao prvi lijek koristit ćemo MMI, a za metodu definitivnog liječenja predlaže se operacija, rijetko RAI. Većina bolesnika sa GB-om su u dobi iznad 10 godina (27). U slučaju da odaberemo liječenjem RAI-om potrebno je primjeniti >150 mCi/g. Cilj je ablacija štitnjače i postizanje hipotireoze (36-38,46,48).

U razdoblju od 2002. do 2019. godine liječeno je 80 djece i adolescenata s tireotoksikozom. Stopa incidencije u tom periodu iznosila je 3,2 /100 000 što je nešto manja incidencija nego u Francuskoj, u kojoj je stopa incidencije u bolesnika mlađih od 15 godina iznosila 4,8/100 000 (17). Omjer djevojčica prema dječacima je 4:1, što odgovara podacima iz drugih literatura. Dijagnozu GB postavili smo u 70% bolesnika, a HT u njih 26 %. Sva su djeca s GB liječena TS te blokatorima adrenergičkih receptora. Od bolesnika s Hashimotovim tiroditisom njih 18,4% je dobilo terapiju TS, a 38% je dobilo i simptomatsku terapiju beta blokatorima. Ukupno je 60% bolesnika dobivalo MMI, a PTU nije propisivan nakon objavljenih podataka da uzrokuje zatajenje jetre. Nismo zabilježili ozbiljne toksične nuspojave TS-a koje bi zahtijevale prekid terapije, a samo mali broj bolesnika (12,5%) iskustio je blage nuspojave. To je manje nego što je objavljeno u literaturi (35). Od nuspojava uočili smo mialgiju, poliartritis, prolaznu i kratkotrajnu leukopeniju, probavne tegobe, prolazno oštećenje enzimatske jetrene funkcije, angioedem i kožni osutak.

Pri prvom pregledu većina bolesnika s GB-om su bili u dekompenziranoj hipertireози (90%). U njih 10% uočen je višemjesečni laboratorijski nalaz kompenzirane hipertireoze s oskudnim znakovima hipermetaboličkog stanja, u kojih je liječenje TS-om započeto nakon

potvrde porasta T4 i T3 i nalaza pozitivnog titra TRAb-a. U bolesnika s HB situacija je bile obrnuta – manji broj bolesnika bio je u stanju dekompenzirane hipertireoze (18%), a veći u stanju kompenzirane hipertireoze (82%).

Remisiju je postignuta u 26.7% bolesnika s GB-om nakon šest do 63 mjeseca liječenja tireostaticima. Ti podaci odgovaraju iskustvima iz drugih centara. Tako npr. u studiji iz Kalifornije u SAD-u gdje su 184 pedijatrijska bolesnika liječeno tireostaticima, remisija je postignuta u 24% slučajeva, devetoro (9/45) bolesnika je postiglo remisiju nakon duže od jedne godine, 18-oro (18/45) nakon duže od dvije godine, 11-oro (11/45) nakon tri godine, petoro (5/45) nakon četiri godine liječenja TS-om (30). U studiji iz Argentine na 113 bolesnika nakon 10 godina uzimanja TS-a, njih 33% doživjelo je remisiju (32). U studiji iz Japana na 723 bolesnika s GB-om njih 46,2% je postiglo remisiju prosječno nakon 3,8 godina uzimanja TS-a (33). Korištenjem TS-a u 154 djece u 50% njih je dovelo do remisije. Procjenjena stopa remisije je bila 20% nakon četiri, 37% nakon šest, 45% nakon osam, te 49% nakon 10 godina liječenja (34).

U naših bolesnika relaps GB-a uočen je u 40% slučajeva, što je nešto manje u odnosu na objavljene rezultate. Definitivnim liječenjem (operacijom i RAI-om) liječeno je 34% bolesnika od kojih je njih 79% tretirano operativnim načinom a 21% RAI-om. Prosječno trajanje liječenja prije opisanog definitivnog liječenja iznosilo je 39 mjeseci, što je duže od najnovijih preporuka te iskustava drugih (37,48). Trajni hipoparatiroidizam uočen je u 23% bolesnika što je znatno učestalije nego u literaturi. Od 100 bolesnika kojima je izvršena tireoidektomija (32/100 je bolovalo od GB-a) nitko nije razvio trajnu hipofunkciju doštitnih žlijezda (32). Izdvajamo da su operativni zahvati u naših bolesnika obaviliiskusni otorinolaringolozi u drugim ustanovama te da su kirurga birali roditelji bolesnika (45).

Od rijetkih stanja koja su liječena izdvajamo novorođenačku hipertireozu (liječenje TS-om prekinuto je nakon šest mjeseci i to nakon dokaza o iščezavanju TRAb-a), bolesnicu s GB-om u sklopu APECED sindroma (liječena TS-om 24 mjeseca, u remisiji sada 8 godina), dječaka s početnom kompenziranom hipertireozom, potom eutiroidnom hipertiroksinemijom i dokazom nedostatka TBG-a, bolesnicu s GB-om s neuobičajenim tijekom bolesti (hipertireoza, faza oporavka bez TS-a u trajanju od 5 mjeseci, pa recidiv i remisija u trajanju od 18 mjeseci, potom hipotireoza liječena L-tiroksinom 14 mjeseci) i bolesnica s HT i hipotireozom (TSH >100 mIU/L) koja je nakon 12 mjeseci razvila hipertireozu.

Ovo istraživanje ima određena ograničenja. Uzorak ispitanika je relativno malen te su podatci uzeti iz samo jednog kliničkog centra. Nadalje, istraživanje je organizirano kao presječno kliničko istraživanje pa je za potvrdu uzročno-posljedične veze potrebno provesti istraživanje s većom razinom dokaza. Unatoč navedenim ograničenjima, ovo istraživanje ima veliku važnost jer govori o rijetkoj bolesti u djece čija je epidemiologija nedovoljno istražena. Stoga je važno nastaviti voditi evidenciju bolesnika ne samo u području Splitsko-dalmatinske županije nego i šire kako bi bolje proučili pojavnost ove bolesti u djece.

6. ZAKLJUČAK

1. Stopa incidencije tireotoksikoze na području Splitsko-dalmatinske županije u razdoblju od 2002. do 2019.g. iznosila je 3,2/100 000.
2. Dokazano je da djevojčice obolijevaju od hipertireoze četiri do pet puta češće od dječaka.
3. Nisu zabilježene ozbiljne toksične nuspojave TS-a koje bi zahtijevale prekid terapije, a samo je mali broj bolesnika (12,5%) iskusio blage nuspojave.
4. Od 56 bolesnika s dijagnozom GB njih 15 (26,7 %) je ušlo u remisiju, a relaps bolesti dogodio se u njih šestoro (40%).
5. Od bolesnika koji su ušli u remisiju, samo je troje je bilo mlađe životne dobi (<5god.), stoga je preporuka u najmlađih bolesnika u razdoblju od jedne godine liječenja tireostaticima krenuti u postupak definitivnog liječenja bilo tireoidektomijom ili terapije radioaktivnim jodom.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, i sur. American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2011;21(6):594-646.
2. Barnes VH, Blizzard RM. Antithyroid drug therapy for toxic diffuse goiter (Graves disease): thirty years experience in children and adolescents. *J Pediatr*. 1977;91(2):313-20.
3. Zimmerman D, Lteif AN. Thyrotoxicosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27(1):109-26.
4. Trzepacz PT, Klein I, Roberts M, Greenhouse J, Levey GS. Graves' disease: an analysis of thyroid hormone levels and hyperthyroid signs and symptoms. *Am J Med* 1989(1);87:558-61.
5. Abraham-Nordling M, Bystrom K, Topping O, Lantz M, Berg G, Calissendorff J, i sur. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol* 2011;165(6):899-905.
6. Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, Guitteny MA, Czernichow P, Leger J. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3817-26.
7. Michels AW, Eisenbarth GS. Immunologic endocrine disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(1):226-37.
8. De Luca F, Corrias A, Salerno M, Wasniewska M, Gastaldi R, Cassio A, i sur. Peculiarities of Graves' disease in children and adolescents with Down's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010;162(5):591-5.
9. Wasniewska M, Corrias A, Arrigo T, Lombardo F, Salerno M, Mussa A, i sur. Frequency of Hashimoto's thyroiditis antecedents in the history of children and adolescents with Graves' disease. *Horm Res Paediatr* 2010;73(2):473-6.
10. Wasniewska M, Corrias A, Messina MF, Crisafulli G, Salzano G, Valenzise M, i sur. Graves' disease prevalence in a young population with Turner syndrome. *J Endocrinol Invest* 2010;33:69-70.

11. Lombardo F, Messina MF, Salzano G, Rabbone I, Lo Presti D, Calcaterra V, i sur. Prevalence, presentation and clinical evolution of Graves' disease in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res Paediatr* 2011;76:221-5.
12. Forssberg M, Arvidsson CG, Engvall J, Lindblad C, Snellman K, Aman J. Increasing incidence of childhood thyrotoxicosis in a population-based area of central Sweden. *Acta Paediatr* 2004;93:25-9.
13. Williamson S, Greene SA. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;72:358-63.
14. Havgaard Kjaer R, Smedegard Andersen M, Hansen D. Increasing incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark: A nationwide study, 1998-2012. *Horm Res Paediatr* 2015;84:102–7.
15. Wong GW, Cheng PS. Increasing incidence of childhood Graves' disease in Hong Kong: a follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:547-50.
16. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. [Internet] Conference proceeding: hepatic toxicity following treatment for pediatric Graves' disease meeting 2008. [Obnovljeno 3. svibnja 2019; citirano 5. srpnja 2019.] Dostupno na: <http://bpca.nichd.nih.gov/outreach/index.cfm>.
17. Léger J, Gelwane G, Kaguelidou F, Benmerad M, Alberti C. Positive impact of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: national long-term cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Siječanj;97(1):110-9.
18. Larsen PR, Davies TF, Hay ID. The Thyroid Gland. U: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, urednici. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia:W.B. Saunders Company;2008. str. 333–75.
19. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2016(10047);388:906-18.
20. Sharma M, Aronow WS, Patel L, Gandhi K, Desai H. Hyperthyroidism. 2011;17:85-91.
21. Bogazzi F, Vitti P. Could improved ultrasound and power Doppler replace thyroidal radioiodine uptake to assess thyroid disease? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:70–1.

22. Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, i sur. Endotext. South Dartmouth. 2000.
23. Chistiakov DA. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis. J Autoimmune Dis. 2005;2:1.
24. Rivkees SA. 63 Years and 715 Days to the "Boxed Warning": Unmasking of the Propylthiouracil Problem. Int J Pediatr Endocrinol. 2010. doi: 10.1155/2010/658267.
25. Andrade Luz , Pereira T, Catorze N Thyroid storm: a case of haemodynamic failure promptly reversed by aggressive medical therapy with antithyroid agents and steroid pulse. BMJ Case Rep. 2018. 14;11(1).
26. Abraham P, Avenell A, McGeoch SC, Clark LF, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):3420.
27. Rivkees SA. Pediatric Graves' disease: management in the post-propylthiouracil Era. Int J Pediatr Endocrinol 2014;2014(1):10.
28. Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Adverse effects of thyroid hormone preparations and antithyroid drugs. Drug Safety 1996;15:53–63.
29. Lippe BM, Landaw EM, Kaplan SA. Hyperthyroidism in children treated with long term medical therapy: twenty-five percent remission every two years. J Clin Endocrinol Metab 1987;64:1241–5.
30. Glaser NS, Styne DM. Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82(6):1719-26.
31. Hamburger JJ. Management of hyperthyroidism in children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab 1985; 60:1019–24.
32. Gruneiro-Papendieck L, Chiesa A, Finkelstein G, Heinrich JJ. Pediatric Graves' disease: outcome and treatment. J Pediatr Endocrinol Metab 2003;16:1249–55.
33. Ohye H, Minagawa A, Noh JY, Mukasa K, Kunii Y, Watanabe N, i sur. Antithyroid drug treatment for graves' disease in children: a long-term retrospective study at a single institution. Thyroid. 2014;24(2):200–7.

34. Leger J, Gelwane G, Kaguelidou F, Benmerad M, Alberti C. Positive impact of long-term antithyroid drug treatment on the outcome of children with Graves' disease: national long-term cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:110–19.
35. Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, Guitteny MA, Czernichow P, Léger J. French Childhood Graves Disease Study Group. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3817-26.
36. Wartofsky L, Glinoe D, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid* 1991;1:129–35.
37. Safa AM, Schumacher OP, Rodriguez-Antunez A. Long-term follow-up results in children and adolescents treated with radioactive iodine (¹³¹I) for hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1975;292:167–71.
38. Metso , Auvinen A, Huhtala H, Salmi J, Oksala H, Jaatinen P. Increased cancer incidence after radioiodine treatment for hyperthyroidism. *Cancer* 2007;109:1972-9.
39. Sadetzki S, Mandelzweig L. Childhood exposure to external ionizing radiation and solid cancer risk. *Brit J Cancer* 2009;100:1021-5.
40. LaFranchi , Hanna CE. Graves Disease in the Neonatal Period and Childhood. U: Braverman LE, Utiger RD, Urednici. Werner & Ingbar's The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. str. 989–997.
41. Palit TK, Miller CC 3rd, Miltenburg DM. The efficacy of thyroidectomy for Graves' disease: a meta-analysis. *J Surg Res* 2000;90:161–5.
42. Erbil Y, Ozluk Y, Giriş M, Salmaslioglu A, Issever H, Barbaros U. Effect of lugol solution on thyroid gland blood flow and microvessel density in the patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2182-9.
43. Cohen RZ, Felner EI, Heiss KF, Wyly JB, Muir AB. Outcomes analysis of radioactive iodine and total thyroidectomy for pediatric Graves' disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(3): 319-25.

44. Sherman J, Thompson GB, Lteif A, Schwenk WF, van Heerden J, Farley DR, i sur. Surgical management of Graves disease in childhood and adolescence : an institutional experience. *Surgery* 2006;140: 1056-62.
45. Breuer CK, Solomon D, Donovan P, Rivkees SA, Udelsman R . Effect of patient age on surgical outcomes for Graves' disease: a case-control study of 100 consecutive patients at a high volume thyroid surgical center. *Int J Pediatr Endocrinol* 2013;2013(1): 1.
46. Read CH Jr, Tansey MJ, Menda Y. A 36-year retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4229-33.
47. CariM. Kitahara, PhD; Amy Berrington de Gonzalez, DPhil; Andre Bouville, PhD (Retired); Aaron B. Brill, MD, PhD; Michele M. Doody, i. sur Association of Radioactive Iodine Treatment With Cancer Mortality in Patients With Hyperthyroidism. *JAMA Internal Medicine*.
48. Cheetham TD, Wraight P, Hughes IA, Barnes ND. Radioiodine treatment of Graves' disease in young people. *Horm Res* 1998;49:258-62.
49. Al Hilli Z, Cheung C, McDermott EW i Prichard RS. Surgical Management of Hyperthyroidism. 2014.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Utvrditi incidenciju tirotoksikoze u populaciji djece i adolescenata liječenih na području Splitsko-dalmatinske županije. Ispitati postoji li razlika u pojavnosti tirotoksikoze s obzirom na spol i dob pacijenta. Ispitati postotak remisije i relapsa tireotoksikoze u pacijenata mlađih od 18. godina. Odrediti indikacije i vrijeme za zbrinjavanje hipertireoze radiojodnom terapijom ili operacijskim zahvatom.

Materijali i metode: Za izradu ovog diplomskog rada su korišteni podatci koji su prikupljeni iz Klinike za pedijatriju KBC Split. Dijagnoza tirotoksikoze je postavljena na temelju anamneze, fizikalnog pregleda, ultrazvuka štitnjače, serumskih koncentracija hormona štitnjače (T3, T4, TSH) i protutijela na TSH receptore (TRAb). Pronađeno je ukupno 80 bolesnika s dijagnozom hipertireoze. Podaci o pacijentima su uneseni u tablicu (Microsoft Excel 2010) te je napravljena je deskriptivna statistička analiza podataka.

Rezultati: U razdoblju od 2002.- 2019.godine imali smo 80 pacijenta s dijagnozom tirotoksikoze. Omjer djevojčica prema dječacima je 4:1, što odgovara podacima iz drugih literatura. Incidencija Gravesove bolesti na području Splitsko-dalmatinske županije iznosi 3,2/100 000. Dijagnozu Gravesove bolesti (GB) postavljena je u 70% bolesnika, a Hashimotov tireoiditis u njih 26%. Dijagnoza je postavljena na temelju anamneze, kliničkog pregleda, ultrazvuka i analize protutijela TRAb-a. Sva djeca s GB liječena su tireostaticima (TS) te blokatorima adrenergičkih receptora. Od bolesnika s Hashimotovim tireoiditisom njih 18,4% je dobilo terapiju TS, a 38% je dobilo i simptomatsku terapiju beta blokatorima. Remisiju smo postigli u 26,7% bolesnika s GB-om nakon šest do 63 mjeseca liječenja tireostaticima. Ti podatci odgovaraju iskustvima iz drugih centara. Tako u studiji iz Argentine na 113 bolesnika nakon 10 godina uzimanja TS-a, njih 33% doživjelo je remisiju (32), a u studiji iz Japana na 723 bolesnika s GB-om njih 46,2% je postiglo remisiju prosječno nakon 3,8 godina uzimanja TS-a (33). Relaps GB-a u naših bolesnika uočen je u 40% slučajeva, što je nešto manje u odnosu na objavljene rezultate.

Zaključak: Dokazali smo da djevojčice obolijevaju od hipertireoze četiri do pet puta češće od dječaka. Dokazali smo da postizanje remisije Gravesove bolesti ovisi o više čimbenika poput veličine strume, razine TRAb-a i dobi, pa da tako najmlađi bolesnici imaju manje šanse za postizanje remisije od odraslih. Tireostatike (TS) ćemo koristiti kao prvi lijek izbora a ako se odlučujemo za definitivno liječenje izabrati ćemo prije operaciju nego liječenje radioaktivnim jodom radi većeg rizika od razvoja malignih bolesti. U bolesnika s malom mogućnošću postizanje remisije važno je poticati roditelje na bržu odluku o definitivnom liječenju.

9. SUMMARY

Title :

Thyrotoxicosis in children and adolescents – diagnostic and therapeutic dilemmas

Research goals: The aim of this research is to determine the incidence of thyrotoxicosis in the population of children and adolescents treated in the County of Split-Dalmatia. Another goal is to analyze and determine if there is a distinction in the prevalence of thyrotoxicosis, considering the patient's age and gender. Also there is a need to inspect the remission and relapse percentage of thyrotoxicosis among the patients younger than 18 years. At last, the goal is to define the indications and period for the medical treatment of hyperthyroidism with a radioiodine therapy or a surgical procedure.

Materials and methods: All the data used for this diploma thesis are collected from the Clinic for Pediatric Medicine of CHC Split. The medical diagnosis for thyrotoxicosis is based upon the anamnesis, physical examination, thyroid ultrasound, serum concentrations of thyroid hormones (T3, T4, TSH) and TSH receptor antibodies (TRAb). At least 80 patients were detected with the diagnosis of hyperthyroidism. The patient data are presented in tables (Excel, version, city, country) and in addition, the descriptive statistical analysis of collected data has been conducted and displayed

Results: During the period between 2002 and 2019 there were 80 patients with the diagnosis of thyrotoxicosis. The female to male ratio is 4:1, which corresponds to the information from other literature sources. The incidence of Graves disease in the County of Split-Dalmatia is estimated of 3.2/100 000. Around 70% of patients were diagnosed with Graves disease (GD), while 26% of them with Hashimoto disease. The diagnosis is based upon the anamnesis, clinical examination, ultrasound and analysis of TRAb antibodies. All the children with GD were treated with thyrostatic drugs (TS) and adrenergic blocking agents. Looking at patients with Hashimoto disease, 18.4% of them were treated with TS therapy, while 38% were treated with adrenergic blocking agents as well. The remission was attained in 26.7% of patients with GD after 6 to 63 months of treatment with thyrostatic drugs. That data corresponds to the clinical experience from other hospital centers. For example, a study conducted in Argentina shows that from 113 patients that had TS therapy for 10 years, 33% of them were in remission (32), while in Japan, out of 723 patients with GD, 46.2% of them were in remission approximately after 3.8 years of taking TS drugs (33). Relapse of GD in

Croatian patients was recognized in 40% of the cases, which is a slight decrease compared to published study results.

Conclusion: We demonstrated that female children are 4 to 5 times more likely to have hyperthyroidism than boys. Also, we proved that the remission of Graves disease depends on multiple factors such as the thyroid size, level of TRAb and age, thus the youngest patients are less likely to be in remission compared to adults. Thyrostatic drugs (TS) should be used as the drug of choice, but if we decide for the definite treatment, a surgical procedure should be chosen over the radioiodine therapy, since the latter causing the higher risk of development of a malignant disease. To conclude, it is important to encourage the parents of the patients with little probability to be in remission to decide faster.

10. ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI

Ime i prezime : Frane Paleka

Mjesto i datum rođenja : 24. Prosinca 1993., Zadar, Republika Hrvatska

Adresa : Emanuela Vidovića 11a. 23000 Zadar, Republika Hrvatska

Državljanstvo : hrvatsko

Telefon : 091 9588055

E-mail : franepaleka93@gmail.com

ŠKOLOVANJE

- 2000.- 2008. Osnovna škola Šimuna Kožičića Benja, Zadar, Republika Hrvatska
- 2008.- 2012. Srednja škola : Gimnazija Franje Petrića, Zadar, Republika Hrvatska
- 2012.-2019. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer :doktor medicine, Republika Hrvatska

ZNANJA I VJEŠTINE

- Engleski jezik
- Talijanski jezik
- Posjedovanje organizacijskih, administrativnih i socijalnih vještina
- Vozač A1 i B kategorije, vođitelj brodice